Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

ZUM VERHALTEN DER AKUTPHASENPROTEINE ALPHA$_1$-ANTITRYPSIN, DES C-REAKTIVEN PROTEINS UND DES ALPHA$_2$-HS-GLYKOPROTEINS BEI AKUT BEZIEHUNGSWEISE CHRONISCH ENTZÜNDLICHEN PROZESSEN UND VERSCHIEDENEN MALIGNOMERKRANKUNGEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Edgar Breunig
aus Buchen

Würzburg, den 15. Juni 1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

ZUM VERHALTEN DER AKUTPHASENPROTEINE ALPHA$_1$-ANTITRYPSIN, DES C-REAKTIVEN PROTEINS UND DES ALPHA$_2$-HS-GLYKOPROTEINS BEI AKUT BEZIEHUNGSWEISE CHRONISCH ENTZÜNDLICHEN PROZESSEN UND VERSCHIEDENEN MALIGNOMERKRANKUNGEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Edgar Breunig
aus Buchen

Würzburg, den 15. Juni 1981

Referent:	Privatdozent Dr. med. J. Kult
Korreferent:	Professor Dr. med. K. Kochsiek
Dekan:	Professor Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juli 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.0	Einleitung	1
2.0	Patienten und Methoden	5
2.1	Patienten	5
2.1.1	Normalpersonen	5
2.1.2	Dialysepatienten	5
2.1.3	Patienten mit kompensierter Nieren-insuffizienz	6
2.1.4	Patienten mit akut bzw. chronisch entzündlichem Prozeß	6
2.1.5	Patienten mit verschiedenen malignen Erkrankungen	6
2.2	Gewinnung und Lagerung der Patienten-seren	7
2.3	Methoden	8
2.3.1	Einfache radiale Immundiffusion (sog. MANCINI-Technik)	8
2.3.2	Blutsenkungsgeschwindigkeit	10
2.3.3	Verwendete Reagentien	12
2.4	Statistik	14
3.0	Ergebnisse	16
4.0	Diskussion	18
5.0	Zusammenfassung	22
6.0	Abbildungen und Tabellen	24
7.0	Literaturverzeichnis	34

1.0 EINLEITUNG

Die Bezeichnung "Akut-Phasen-Proteine" ist grundsätzlich für eine bestimmte Gruppe von Plasmaproteinen reserviert, deren Serum- bzw. Plasmakonzentration sich im Rahmen der akuten Phase akuter bzw. chronisch entzündlicher Prozesse leicht bis deutlich erhöht. In diese Gruppe gehören, z. B. Plasmaproteine wie: $alpha_1$-Antitrypsin, Haptoglobin, Caeruloplasmin, das Fibrinogen, das saure $alpha_1$-Glykoprotein, der C_1-Esteraseinhibitor sowie vor allem das $alpha_2$-Makroglobulin. Zu dieser Gruppe der "Akut-Phasen-Proteine" wird auch das $alpha_2$-HS-Glykoprotein gezählt. In der Literatur (23) kann im Gegensatz zu anderen Akut-Phasen-Proteinen bei malignen Erkrankungen eine Erniedrigung der Serumkonzentration beobachtet werden.

Das $alpha_2$-HS-Glykoprotein (4, 10, 17) ist im Normalserum mit einer mittleren Konzentration von 58 mg/dl vorhanden, seine normale Schwankungsbreite ($\bar{x} \pm 2$ s.d.) liegt zwischen 35 - 80 mg/dl. Sein Molekulargewicht beträgt 49 000 Dalton, es hat einen Aminosäurenanteil von 87 % und einen Kohlenhydratgehalt von 13 %.

Erhöhte Serumwerte werden gefunden bei chronischer Niereninsuffizienz mit einer äußerst geringen GFR, akuter Niereninsuffizienz, schwerer körperlicher Arbeit und postoperativ. Erniedrigte Serumspiegel findet man bei Neoplasmen (23) und beim nephrotischem Syndrom (selektiv/unselektiv). Die Kenntnisse über das $alpha_2$-HS-Glykoprotein sind äußerst spärlich, seine biologische Funktion ist bis heute noch unbekannt. (2, 20)

Das C-reaktive Protein (CRP) wurde ursprünglich als Antikörper gegen die somatische C-Substanz von Pneumokokken betrachtet (15), erwies sich später aber als unspezifisch, so daß es unter die Akut-Phasen-Proteine gerechnet werden

kann. Das Molekulargewicht beträgt zwischen 135 000 und 140 000 Dalton (15), sein Aminosäurengehalt ist annähernd 100 %.

Das C-reaktive Protein (2, 12, 14, 17, 20) ist im Normalserum nicht oder nur in Spuren vorhanden (Normalwert: $< 1{,}25$ mg/dl), steigt aber im Verlauf der Akutphasenreaktion schon 12 bis 24 Stunden nach einer Schädigung rasch an, erreicht am zweiten Tag seine maximale Serumkonzentration und ist am zehnten Tag wieder unter die Nachweisgrenze abgefallen (15). Es gilt heute als wichtiges Agens zur Stimulation der Phagozyten. Entsprechend früheren Untersuchungen (11,22) handelt es sich bei dem CRP um ein physiologisches Protein und nicht um ein nur unter pathologischen Bedingungen in Erscheinung tretendes Protein. Das physiologisch vorkommende Protein tritt nur in 8 bis 10- und noch mehrfach niedrigerer Konzentration als das CRP-positive Patientenserum in Erscheinung.

Die neueren Untersuchungsergebnisse (11) machen es wahrscheinlich, daß das CRP ein physiologisches Protein ist, dessen Funktion in einer initialen, unspezifischen Reaktivität im Rahmen von Abwehrvorgängen infektiöser oder entzündlicher Prozesse besteht. Es wird offenbar abgelöst von dem Ingangkommen der spezifischen Antikörperbildung. Die Unspezifität des Auftretens von CRP steht im Gegensatz zum Verhalten der Antikörper die infolge spezifischer Reaktionen des Organismus auf einen bestimmten Antigenreiz hin gebildet werden. Aufgrund der zur Zeit vorliegenden Informationen über das CRP scheint es berechtigt, es als humoralen Faktor der natürlichen Resistenz den bisher bekannten unspezifischen Faktoren der Resistenz zuzuordnen.

Das $alpha_1$-Antitrypsin (2, 12, 13, 17, 20) hat im Normalserum eine mittlere Konzentration von 285 mg/dl, seine normale Schwankungsbreite liegt zwischen 182 - 387 mg/dl.

Das Molekulargewicht beträgt 54 000 Dalton, sein Aminosäurengehalt 73 %, sein Kohlenhydratanteil 13 %. Es ist ein thermolabiles Protein, das durch Erhitzen auf 56 Grad Celcius zerstört wird. Seine biologische Funktion besteht unter anderem in der Inhibition für Trypsin und Chymotrypsin, ferner als Akut-Phasen-reaktives-Protein.

Außer im Serum kann alpha$_1$-Antitrypsin in Galle, Speichel, Tränenflüssigkeit, Bronchialsekret, Liqour, Frauenmilch, Ejakulat, Schweiß und Hauthomogenaten nachgewiesen werden. Unter pathologischen Bedingungen werden stark erhöhte Konzentrationen in Ödemflüssigkeiten, Ergüssen und Urin gefunden, die von diagnostischer Bedeutung sind.

Ein angeborener alpha$_1$-Antitrypsin-Mangel in Kombination mit schwerem Lungenemphysem und Cor pulmonale wurde im Jahr 1963 von LAURELL und ERIKSON beschrieben. Es handelt sich dabei um ein hereditäres Leiden, das meist bei homozygoten in Erscheinung tritt. Es wird heute vermutet, daß ein Antitrypsinmangel eine Prädisposition für virale Infekte schafft.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) (7, 21, 24, 26) wird im wesentlichen durch die Zusammensetzung des Plasmas, vor allem der Globuline und des Fibrinogens bestimmt. Methodische Fehler können durch unkorrekte Mischung von Blut und Citrat und durch Verwendung feuchter oder schräg aufgestellter Senkungsröhrchen entstehen. Celluläre Faktoren beeinflussen die BSG insofern, als sie bei Polyglobulie, CO_2-Anreicherung (z. B. Rechtherzinsuffizienz), unter der Einwirkung von Steroiden und Butazolidin gebremst wird; sie ist andererseits beschleunigt bei Anämien, besonders bei dekompensierter perniziöser Anämie, sowie bei einer erhöhten Agglutination der Erythrocyten.

Böttiger und Svedberg (6) fanden bei der Untersuchung von 2500 gesunden Männern und Frauen zwischen 20 und 70 Jahren mit zunehmenden Alter einen leichten, aber signifikanten Anstieg der BSG. Sie schlagen aufgrund ihrer Ergebnisse vor, die obere Normgrenze der BSG in der ersten Stunde bei Männern und Frauen bis 50 Jahren mit 15 bzw. 25 mm und bei über 50-jährigen mit 20 bzw. 30 mm festzulegen.

Da anhand der Literatur keine eindeutigen Untersuchungen vorgelegt wurden, wie sich bei Paralellbestimmungen die Konzentrationen der Plasmaproteine alpha$_1$-Antitrypsin, C-reaktives Protein bzw. alpha$_2$-HS-Glykoprotein im Vergleich zur BSG verhalten, sollte diese Frage im Rahmen der vorliegenden Arbeit geklärt werden. Vorallem sollte bei Patienten mit verschiedenen Akutphasereaktionen, wie z. B. onkologischen Erkrankungen oder akut bzw. chronisch entzündlichen Prozessen die vorgenannten Parameter paralell nebeneinander bestimmt werden.

Vorallem sollte anhand dieser Untersuchungen die diagnostische Bedeutung des alpha$_2$-HS-Glykoproteins im Rahmen von Akut-Phasen-Erkrankungen bzw. bei onkologischen Patienten näher herausgearbeitet werden und im Vergleich zur vorhandenen Literatur seine diagnostische Relevanz beurteilt werden.

2.0 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 PATIENTEN

2.1. 1 Normalpersonen

Zur Bestimmung der Normalwerte und des Varianzbereichs ($\pm$ 2 s.d.) wurden bei je 100 Frauen und Männern im Alter zwischen 17 und 42,3 Jahren ($\bar{X}$ = 26,1 $\pm$ 7,2 Jahre) jeweils $alpha_1$-Antitrypsin, $alpha_2$-HS-Glykoprotein und C-reaktives Protein ermittelt.

Alle 200 Normalpersonen waren klinisch und laborchemisch gesund. Aus der Anamnese konnte ebenfalls bei keinem Probanden eine relevante unmittelbare Vorerkrankung eruiert werden. Soweit es sich durch Befragung und durch Plasmaproteindiagnostik entscheiden ließ, nahm auch keine der Probandinnen zum Zeitpunkt der Untersuchung Antikonzeptiva ein.

2.1.2 Dialysepatienten

31 der untersuchten Patienten hatten eine chronisch terminale dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Das Alter der Patienten lag zwischen 20 und 65 Jahren, 9 waren weiblichen und 22 männlichen Geschlechts. Die Kreatininwerte der einzelnen Patienten schwankten zwischen 7,7 und 18,4 mg/100 ml. Eine Dialysepflichtigkeit bestand mindestens seit 1/2 Jahr bis maximal 5 1/2 Jahren. Als Grunderkrankung ergab sich teilweise bioptisch gesichert eine chronische Glomerulonephritis bzw. pyelonephritische Schrumpfniere.

2.1.3 Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz

Diese Patientengruppe bestand aus 24 Personen, davon 9 weiblichen und 15 männlichen Geschlechts, im Alter von 44 bis 92 Jahren. Die Kreatininwerte lagen zwischen 2,3 und 5,3 mg/100 ml, hauptsächlich infolge einer diabetischen Nephropathie bzw. chronischen Pyelonephritiden. Häufig bestand ferner eine latente Herzinsuffizienz und eine allgemeine Gefäßsklerose.

2.1.4 Patienten mit akuten bzw. chronisch entzündlichem Prozess

22 Patienten, 12 Frauen und 10 Männer, im Alter zwischen 21 und 78 Jahren. Diese Patientengruppe bot die klinischen, laborchemischen und größtenteils auch röntgenologisch gesichert, die Zeichen einer akuten bzw. chronischen Entzündung, hauptsächlich im broncho-pulmonalen Bereich; ferner intraabdominale Prozesse (z. B. Pankreatitis).

2.1.5 Patienten mit verschiedenen malignen Erkrankungen

38 Patienten, 14 Frauen und 24 Männer, im Alter von 43 bis 83 Jahren, hatten eine größtenteils histologisch gesicherte maligne entartete neoplastische Veränderung, insbesondere im Magen-Darm-Bereich und im hämatologischem System. Die tumorartigen Veränderungen waren meistens auf das Ausgangsorgan begrenzt, vereinzelt bestanden metastatische Absiedlungen.

2.2 GEWINNUNG UND LAGERUNG DER PATIENTENSEREN

Die durch Zentrifugation (8 Minuten bei 4000 UpM) gewonnenen Patientenserumproben wurden in einem mit Pfropfen versehenen Glasröhrchen bei minus 22 Grad Celcius in einer Tiefkühltruhe für einige Wochen tiefgefroren.

Mit wenigen Ausnahmen bleiben allgemein die Konzentrationen der Proteine im Serum für längere Zeit konstant, wenn man das Serum steril bei niedriger Temperatur aufbewahrt.

Nachdem eine entsprechende Anzahl von Serumproben vorhanden waren, erfolgte nach deren Auftauen bei normaler Raumtemperatur eine Bestimmung der jeweiligen Konzentration mittels den verschiedenen Immundiffusionsplatten.

2.3 METHODEN

2.3.1 Einfache radiale Immundiffusion (MANCINI-Technik)

Diese Methode ist heute eine der einfachsten immunologischen Techniken, um quantitativ Plasmaproteine zu bestimmen. Sie beruht auf Untersuchungen von MANCINI, CARBONARA und HEREMANS (18) aus dem Jahre 1965.

Das Prinzip der Methode besteht darin, daß die in Lösung gegangenen Moleküle eines definierten Antigens (hier Plasmaproteins) auf eine runde ausgestanzte Stelle aufgetragen werden und von da aus radial in ein homogenes, gleichmäßig dickes, mit dem korrespondierenden Antikörper durchmischtes Agargel konstant eindiffundieren.

Durch das Zusammenkommen von Antigen und dem entsprechendem spezifischem Antikörper kommt es zur Ausbildung einer kreisförmigen (zylindrischen), unlöslichen Präzipitatszone, deren Kreisfläche (πr^2), einschließlich der der Auftragsfläche, der aufgetragenen Antigenmenge direkt proportional ist.

$$\pi r^2 = K \times Q_{Ag} + S$$

dabei bedeutet:

πr^2 = entstehende Kreisfläche einschließlich der Auftragsfläche

K = die Steigung K der entstehenden Geraden. Sie ist reziprok proportional der Antikörperkonzentration im Gel, sowie dessen Schichtdicke

Q_{Ag} = Antigenkonzentration x Volumen der Antigenlösung

S = Schnittpunkt der entstehenden Geraden mit der Ordinate und stellt eine Funktion der Größe der Auftragsstelle dar.

Von Beginn der Diffusion des Antigens an bildet sich ein Antigen-Antikörper-Komplex. Nach ausreichender Diffusionszeit wird durch Erreichen der Äquivalenzzone (allgemeines Prinzip der Immunologie) der Endpunkt der Diffusion erhalten. Am Endpunkt der Diffusion ist die Fläche des Präzipitatringes der Konzentration an Antigen direkt proportional.

Am Ende der optimalen Diffusionszeit, die zwischen 8 und 72 Stunden liegt, hat das eingebrachte Antigen alle vorhandenen spezifischen Antikörper im Bereich seiner Äquivalenzzone gebunden. Danach kommt es zu keiner weiteren Vergrößerung der Präzipitatkreisfläche mehr, dieses Phänomen heißt Endpunktdiffusion.

Ein weiteres Prinzip dieser Methode ist der unabdingbare Vergleich mit einem definierten Bezugssystem. Erst dadurch werden exakte quantitative Aussagen möglich. Mit Hilfe dieser sogenannten Standardseren kann man eine Bezugskurve erstellen, aus der sich bei bekannter Größe der entstehenden Präzipitatkreisfläche die Konzentrationen eines Antigens im untersuchten Serum X ergeben (siehe Abb. 1 und 2).

Die Untersuchungen von Becker (4,5) führten zu einer weiteren Verfeinerung dieser Methode. Heute stehen handelsübliche Fertigplatten unter anderem zur $alpha_1$-Antitrypsin-, $alpha_2$-HS-Glykoprotein- und CRP-Bestimmung mit den entsprechenden Standardseren und Qualitätskontrollen (Partigen-Immundiffusionsplatten und Standard-Humanseren der Behringwerke AG, Marburg/Lahn) zur Verfügung, die die quantitative Plasmaproteinbestimmung bedeutend erleichtern.

Ein wesentlicher Nachteil der MANCINI-Technik liegt im Absinken der Nachweisgenauigkeit ab einer Antigenkonzentration unter 1,0 mg/dl. Bei Antigenkonzentrationen unter 0,1 mg/dl sind keine reproduzierbaren Ergebnisse zu erwarten, wenn nicht die Antigenkonzentration durch Ankonzentrierung erhöht wird.

2.3.2 Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG bzw. ESR)

Auch heute ist der Mechanismus der Senkungsreaktion erst teilweise geklärt (7). Ihr Ablauf gliedert sich in die Agglomerationsphase (Ballungsphase), Senkungsphase (Phase der raschesten Senkung) und in die Sackungsphase. Die Größe in der Ballungsphase gebildeten Agglomerate ist für das Ergebnis der Senkungsreaktion entscheidend. Ballung und Senkungsreaktion sind Ausdruck der Suspensionsinstabilität des Blutes, die auf einer Wechselwirkung zwischen Strukturen der Erythrocytenmembran (Glycolipide) und bestimmten Plasmaproteinen, den Agglomerinen, beruht.

Die Senkungsaktivität der Glykoproteine saures $alpha_1$-Glykoprotein, $alpha_1$-Antitrypsin, Caeruloplasmin und Haptoglobin ist noch ungeklärt.

Die Durchführung der Bestimmungsmethode erfolgte nach Westergren (9). Prinzip: Erythrocyten einer in Gegenwart von Citrat entnommenen Blutprobe zieht man in einem mm-Graduierung versehenen Glasrohr (300 mm lang, 2,5 mm innerer Durchmesser) bis zur Höhe von 200 mm auf, fixiert es senkrecht und läßt die Erythrocyten sedimentieren. Die Senkungsgeschwindigkeit wird in mm/Std. angegeben. (Untersuchungsmaterial: Citratblut 2 ml, Mischungsverhältnis Blut : 3,8 % Natriumcitratlösung = 5:1 (4+1).

Die von WESTERGREN ursprünglich publizierten oberen Normgrenzen (Männer 3 mm, Frauen 7 mm nach der 1. Stunde) liegen für die praktische Bewertung, vor allem bei älteren Personen, sicher zu tief (6,7). Untersuchungen an sorgfältig ausgewählten gesunden Personen ergaben wesentlich höhere Normgrenzwerte. Der Normalbereich liegt somit bei Frauen zwischen 0 - 20 mm/Std. und bei Männern zwischen 0 - 10 mm/Std. (7,24,28).

Die BSG weist kaum Tagesschwankungen auf. Es genügt im allgemeinen die Ablesung des Wertes nach der ersten Stunde. Bezüglich der Normalwerte bestehen ausgesprochene individuelle Unterschiede, so daß die Kenntnis des individuellen Minimalwertes im Zeitpunkt völliger Gesundheit wichtig ist.

Eine deutlich beschleunigte Senkungsreaktion weist objektiv auf ein pathologisches Geschehen hin, ohne daß dieser Befund direkt mit der Existenz einer eigentlichen Krankheit gleichgesetzt werden darf (z. B. Nachschleppen in der Rekonvaleszenz).

Eine normale Senkung schließt anderseits eine Krankheit, auch eine schwere fortschreitende, zum Beispiel ein Carcinom, nicht aus. Besonders hämodynamische Störungen des Kreislaufs halten oft längere Zeit eine Senkungsbeschleunigung hintan. Gleichzeitige Elektrophorese kann dabei eine deutliche Dysproteinämie aufzeigen. Auffällig tiefe Werte (1 mm nach der ersten Stunde) werden oft bei vegetativen Dystonien festgestellt.

2.3.3 Verwendete Reagentien

$Alpha_2$-HS-Glykoprotein wurde auf M-Partigen-Immundiffusionsplatten der Behringwerke AG, Marburg/Lahn unter Zuhilfenahme der Kontroll- und Standardseren des gleichen Herstellers bestimmt.

Zur Bestimmung von $alpha_1$-Antitrypsin wurden die NOR-Partigen-Immundiffusionsplatten der Behringwerke AG, Marburg/Lahn, ebenfalls mit entsprechenden Standardseren sowie Qualitätskontrollen desselben Herstellers benutzt.

Die Messung des C-reaktiven Proteins erfolgte auf sogenannten LC-Partigen-Immundiffusionsplatten ("Low concentration") der Behringwerke AG, Marburg/Lahn. Zur Standardisierung wurde ein CRP-Standardserum desgleichen Herstellers benutzt.

Bei allen quantitativen Immunpräzipitationsmethoden zur Bestimmung von Antigen-Konzentrationen ist die Verwendung spezifischer Antisera notwendig. Für Plasmaproteinbestimmungen sind wegen ihres breiten Konzentrationsbereichs optimaler Präzipitation Antisera vom Kaninchen am besten geeignet.

Um die Genauigkeit der Methode zu steigern, wurde nur mit einer geeichten Präzisionsmikroliterspritze der Fa. Glenko (Vertrieb: Serva, 69 Heidelberg) in den Größen 5, 10 und 20 ul einpipettiert.

Zur Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit wurde die Westergrenpipette 300 mm (mm-Graduierung von 200 mm, Innendurchmesser 2,5 mm) der Fa. Hirschmann, Techcolor, W.-Germany, benutzt. Ermittel wurde der 1-Std.-Wert und

2-Std.-Wert. Zur Vermeidung von Fehlbestimmungen ist es erforderlich, daß die Senkungsröhrchen absolut sauber und trocken sind und erschütterungsfrei bei gleichbleibender Raumtemperatur senkrecht aufgestellt wurden.

2.4. STATISTIK

Der Mittelwert einer beobachteten Reihe stellt einen Annäherungswert dar. Er ergibt sich nach dem GAUSS'schen Axiom aus:

$$M = \frac{\sum a}{n}$$

wobei M der Mittelwert, $\sum a$ die Summe der Einzelbeobachtungen und n die Zahl der Beobachtungen bedeutet.

Bezeichnet man mit d die Abweichung der Einzelbeobachtung vom Mittelwert M der Versuchsreihe, so errechnet sich der mittlere Fehler σ ($\pm$ s.d.) der Reihe wie folgt:

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum (d^2)}{n - 1}}$$

Der mittlere Fehler des Mittelwertes M ($\pm$ S.E.M.) beträgt nun:

$$\sigma_M = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Das wahrscheinliche Ergebnis der Versuchsreihe ist dann:

$$W = M \pm \sigma_M$$

Zur Untersuchung der Signifikanz eines gefundenen Unterschieds zweier Versuchsreihen benutzen wir die "STUDENT-TABELLEN" (Dokumenta GEIGY, 1969). Dabei muß zunächst die Hilfsgröße "t" errechnet werden.

$$t = \frac{\left| M_1 - M_2 \right|}{\left| \sqrt{\sigma^2_{M_1} + \sigma^2_{M_2}} \right|}$$

Hat man die Hilfsgröße t so gefunden, kann man aus der Tabelle die Fehlerwahrscheinlichkeit p entnehmen und aus dieser auf ein Vorliegen oder Fehlen der Signifikanz S schließen. Die Unterschiedlichkeit zweier Mittelwerte ganzer Reihen wird dann als signifikant bewiesen angenommen, wenn die vorgegebene Restirrtumswahrscheinlichkeit p = 0,05 gleichbedeutend 5 % erreicht oder unterschritten wird.

3.0 ERGEBNISSE

Bei 200 Normalpersonen fanden wir eine mittlere Serumkonzentration für alpha$_1$-Antitrypsin von 285 mg/dl. Der Normbereich lag zwischen 182 und 387 mg/dl (siehe Tabelle 1).

Für das alpha$_2$-HS-Glykoprotein ergab sich eine normale mittlere Serumkonzentration von 58 mg/dl und einen zwischen 36 und 81 mg/dl liegenden Normbereich (siehe Tabelle 1).

Für das C-reaktive Protein fanden wir einen Mittelwert bei Normalpersonen von 0,48 mg/dl. Bei insgesamt 12 der 200 Normalpersonen fanden wir trotz Anreicherung des Antigens keine meßbare Konzentration des CRP im Serum. Der höchste gemessene Wert lag bei den 188 positiven Untersuchungen bei Normalpersonen bei 0,86 mg/dl. Dieser Befund entspricht denen der Literatur (siehe Tabelle 1).

Für die BSG zeigte sich bei 50 gesunden Männern zwischen 20 und 30 Jahren ein Wert von $<$ 10 mm/1.-Std., bei 50 gesunden Frauen zwischen 20 und 30 Jahren fanden wir einen Wert von $<$ 20 mm/1.-Std.

Bei 31 Dialysepatienten fanden wir einen Mittelwert für alpha$_1$-Antitrypsin von 197 $\pm$ 97 mg/dl, für das alpha$_2$-HS-Glykoprotein 47 $\pm$ 20 mg/dl, für CRP 1,7 $\pm$ 3,7 mg/dl und eine BSG von 42 $\pm$ 24 mm/1.-Std.

24 untersuchte Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz zeigten einen Mittelwert für alpha$_1$-Antitrypsin von 370 $\pm$ 101 mg/dl, für alpha$_2$-HS-Glykoprotein 50 $\pm$ 22 mg/dl, für CRP 5,6 $\pm$ 5,9 mg/dl und eine BSG von 49 $\pm$ 30 mm/1.-Std.

22 Patienten mit einem akut bzw. chronisch entzündlichem Prozeß ergaben einen Mittelwert für $alpha_1$-Antitrypsin von 437 ± 156 mg/dl, für $alpha_2$-HS-Glykoprotein 48 ± 16 mg/dl, für das CRP 7,6 ± 6,3 mg/dl und eine BSG von 61 ± 32 mm/1.-Std.

Bei 38 Patienten mit verschiedenen malignen Erkrankungen fanden wir einen Mittelwert für $alpha_1$-Antitrypsin von 381 ± 132 mg/dl, für $alpha_2$-HS-Glykoprotein 40 ± 17 mg/dl, für CRP 4,8 ± 6,0 mg/dl und eine BSG von 59 ± 35 mm/1.-Std.

Anhand der gefundenen Ergebnissen war statistisch keine eindeutige Erniedrigung für $alpha_2$-HS-Glykoprotein zu sichern. Ebenso zeigte sich auch statistisch kein drastischer Anstieg, z. B. für das $alpha_1$-Antitrypsin und für das C-reaktive Protein beim Vergleich der einzelnen untersuchten Patientengruppen untereinander mit dem Normalkollektiv.

4.0 DISKUSSION

Da die Blutsenkung (BSG) zwar der am einfachsten zu bestimmende Parameter für die humorale Entzündungsaktivität einer akuten bzw. chronischen Erkrankung ist, aber durch eine Reihe anderer Faktoren beeinflußt werden kann, wird für die humorale Aktivitätsdiagnose einer akuten bzw. chronischen Erkrankung auch die quantitative CRP-Bestimmung mittels einfacher radialer Immundiffusion in den letzten Jahren durchgeführt (19). Dabei scheint die CRP-Bestimmung am meisten mit dem klinischen Befund zu korrelieren (27). Daneben wird die akute Phase von Entzündungssyndromen von einem charakteristischen Anstieg des sauren $alpha_1$-Glykoproteins, des $alpha_1$-Antitrypsins und vor allem des Haptoglobins begleitet.

Anhand von früheren Untersuchungen (8,13,14,16,23,25) sollten bei Malignomen eine deutliche Erhöhung für $alpha_1$-Antitrypsin, eine Erniedrigung für das $alpha_2$-HS-Glykoprotein, mit deutlichem CRP- und BSG-Anstieg festzustellen sein. Ebenfalls sollten nach klinischen Untersuchungen (13,14, 16,21,25) bei akut bzw. chronisch entzündlichen Prozessen ein signifikanter Anstieg für das $alpha_1$-Antitrypsin bei normalem $alpha_2$-HS-Glykoprotein und bei erhöhtem CRP und hohen BSG-Werten zu verzeichnen sein.

Anhand der von uns erhobenen Befunde, kann jedoch die oben erwähnte Konstellation der einzelnen von uns untersuchten Plasmaproteine im Gesamtkollektiv nicht nachgewiesen werden. Unsere Patienten mit den verschiedensten Krankheitsbildern zeigten z. B. bei akut bzw. chronisch entzündlichen Prozessen keine statistisch signifikante Erhöhung für $alpha_1$-Antitrypsin im Vergleich zu unserem Normalkollektiv (Tabelle 2). Ebenfalls konnte bei Patienten mit Malignomen keine signifikante Erniedrigung des $alpha_2$-HS-Glykoproteins

beobachtet werden (Tabelle 3). Auch fand sich im Gesamtkollektiv im Gegensatz zu der von uns gesichteten Literatur kein signifikanter alpha$_1$-Antitrypsin- und CRP-Anstieg.

Ebenfalls konnte auch kein signifikanter Anstieg der Blutsenkungsbeschleunigung im Gesamtkollektiv der Malignomerkrankungen beobachtet werden (Tabellen 4 und 5).

Beobachtet man im Vergleich zu unserem Normalkollektiv die Mittelwerte der verschiedenen Parameter, so zeigt sich aber ein deutlicher Anstieg des alpha$_1$-Antitrypsins bei Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz auf 369,8 mg/dl, bei Patienten mit akut bzw. chronisch entzündlichen Prozessen auf 436,7 mg/dl, bei Malignomerkrankungen auf 380,7 mg/dl. Im Gegensatz dazu fanden wir bei Dialysepatienten eine Abnahme des Mittelwertes auf 197,2 mg/dl (siehe Tabelle 2). Daß keine statistische Sicherung dieser Differenzen zu beobachten war liegt unseren Erachtens an der Größe der Standardabweichung, die teilweise bis zu $\pm$ 155,6 mg/dl beträgt. Darin liegt wahrscheinlich die verminderte diagnostische Relevanz des alpha$_1$-Antitrypsins bei akut bzw. chronisch entzündlichen Prozessen.

Betrachtet man die Befunde, die die alpha$_2$-HS-Glykoproteinbestimmung ergaben, so zeigte sich zwar, daß im Mittel das alpha$_2$-HS-Glykoprotein bei Karzinomerkrankungen auf 40,3 mg/dl abgesunken war im Vergleich zu 58,3 mg/dl bei Normalpersonen. Auch hier konnte wegen der großen Standardabweichung keine statistische Sicherung der Unterschiede ermöglicht werden. Schlüsselt man die Malignomerkrankungen nach verschiedenen Karzinomformen auf,so zeigt sich eine statistisch gesicherte signifikante Erniedrigung des alpha$_2$-HS-Glykoproteins bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen, bei Patienten mit Prostatakarzinom und Bronchialkarzinom-

trägern. Im Gegensatz dazu konnte bei Patienten mit Karzinomen im Gastrointestinaltrakt, hämatologischen Erkrankungen und Mammacarzinomen keine signifikante Absenkung des alpha$_2$-HS-Glykoproteinspiegels beobachtet werden (siehe Abb. 3). Bei keinem der beobachteten Malignomträgern konnte ein erhöhtes alpha$_2$-HS-Glykoprotein nachgewiesen werden.

Ob nun die oben angeführte Beobachtung eine diagnostische Relevanz des alpha$_2$-HS-Glykoproteinserumspiegels in der Diagnostik von Bronchial-, Prostata- und Ovarialkarzinomen zuläßt, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Ebenso konnte anhand unserer Untersuchungen darauf eingegangen werden, ob die Höhe des Serum-alpha$_2$-HS-Glykoproteinspiegels eine signifikante Abhängigkeit vom Stadium des Tumors zeigt.

Ebenfalls zeigten sich in unserem Patientenkollektiv auch bei Unterteilung in einzelne Gruppen keine typischen Richtungsänderungen der BSG und des C-reaktiven Proteins, die statistisch eindeutig gesichert werden konnten. Selbst bei Patienten mit ausgeprägten bzw. inoperablen Karzinomen fanden wir normale BSG-Werte bzw. CRP-Serumspiegel.

Lediglich bei 11 ausgewählten Patienten aus unserem untersuchten Patientenkollektiv von Malignomerkrankungen konnte das klassische Verhalten mit hoher BSG, erhöhtem alpha$_1$-Antitrypsin, hohem C-reaktiven Protein und niedrigem alpha$_2$-HS-Glykoprotein beobachtet werden (Tabelle 6). Dabei ergaben sich wie der Tabelle zu entnehmen ist, vorallem bei Patienten mit Prostatakarzinom und Ovarialkarzinomen die besten Konstellationen.

Anhand der von uns erhobenen Befunde kann letztlich vor allem die definitive Aussage getroffen werden, daß das $alpha_2$-HS-Glykoprotein kein Parameter darstellt, mit dem man mit Sicherheit ein Karzinom vorzeitig entdecken könnte. Ebenfalls kann das $alpha_1$-Antitrypsin, das C-reaktive Protein und die Blutsenkungsgeschwindigkeit kein ausreichender Parameter für die Karzinom-Früherkennung sein. Vorallem decken sich unsere Ergebnisse nicht mit der generellen Aussage der Literatur, daß das $alpha_2$-HS-Glykoprotein durch Absinken unter den Normbereich eine Malignomerkrankung reflektiert. Ob dies bei fortgeschrittenen Stadien maligner Erkrankungen als generelle Regel zu beobachten ist, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

5.0 ZUSAMMENFASSUNG

Die von uns untersuchten "Akut-Phasen-Proteine" alpha$_1$-Antitrypsin, alpha$_2$-HS-Glykoprotein und C-reaktives Protein sind wegen ihrer biologischen Funktion und ihrer klinisch-diagnostischen Wertigkeit von hohem Interesse in der Beurteilung und Verlaufskontrolle von akut bzw. chronisch entzündlichen Prozessen und verschiedenen Malignomerkrankungen. Da bisher noch keine klinischen Untersuchen mit einer eindeutigen Wertung der diagnostischen Relevanz dieser Parameter vorlag, befaßte sich die vorliegende Arbeit mit dieser Thematik. Dabei wurden die einzelnen Parameter der Plasmaproteine auf bestimmte Konzentrationsänderungen bei den entsprechenden Patientengruppen mittels der einfachen radialen Immundiffusion kritisch untersucht.

Somit kamen wir anhand unserer Untersuchungen zu der Schlußfolgerung, daß es mit Sicherheit keinen klassischen Parameter aus der Reihe der Plasmaproteine gibt, mit dem man ganz eindeutig nachweisen könnte, daß es sich um einen Tumor bzw. um eine Akutphasenreaktion vom Entzündungtyp handelt.

Es kann somit keine typische Differenzierung mit Hilfe der Plasmaproteine vorgenommen werden, da sich die untersuchten Parameter, wie alpha$_1$-Antitrypsin, alpha$_2$-HS-Glykoprotein, C-reaktives Protein und BSG zu wenig signifikant in einer Richtung veränderten.

Interessanterweise war vor allem beim Prostatakarcinom bzw. Bronchialkarcinom (siehe Abb. 3) zu beobachten, daß hier die niedrigste Plasmakonzentration für alpha$_2$-HS-Glykoprotein gefunden werden konnte. Somit wäre erst in einer größer angelegten Studie mit Einteilung nach Tumor-

stadien festzustellen, ob sich möglicherweise dieser Parameter dabei günstiger erweisen könnte.

Ebenso sei noch aufgrund unserer Untersuchungen darauf hinzuweisen, daß auch die BSG als Parameter nicht unbedingt bei einem Carcinom erhöht sein muß, auch wenn das Carcinom bereits schon ein schweres Stadium erreicht hat.

Letztlich möchten wir vor allem die definitive Aussage treffen, daß das $alpha_2$-HS-Glykoprotein kein Parameter darstellt, mit dem man mit Sicherheit ein Carcinom vorzeitig entdecken könnte, gleiches gilt ebenfalls für das $alpha_1$-Antitrypsin, CRP und die BSG.

6.0 TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Abb. 1: Beispiel (schematisch) einer quantitativen Plasmaproteinuntersuchung nach MANCINI (18); Nr. 1,2,3 Standardverdünnung, Nr. 4 Kontrollprobe aus 100 gepoolten Seren, 5-12 Patientenseren.

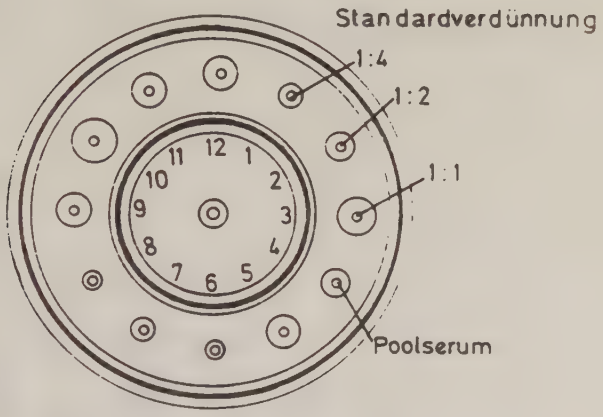
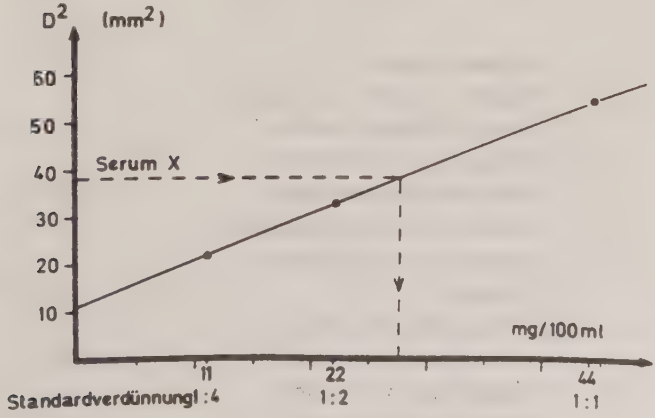


Abb. 2: Darstellung einer Bezugskurve aus den Standardseren 1:4 (11 mg/dl), 1:2 (22 mg/dl), 1:1 (44 mg/dl) und den dazugehörenden Quadraten der Immunpräzipitatdurchmesser (D^2) nach BECKER (4,5).



Legende zu Abb. 3:

1 =	Normalpersonen	=	58,2 ± 11 mg/dl
2 =	Magen-, Colon- und Rektumkarzinompatienten	=	42,6 ± 22 mg/dl
3 =	Patienten mit hämatologischen Erkrankungen	=	39,0 ± 17 mg/dl
4 =	Mammakarzinomträgerinnen	=	44,4 ± 5 mg/dl
5 =	Ovarialkarzinomträgerinnen	=	36,0 ± 12 mg/dl
6 =	Patienten mit einem Prostatakarzinom	=	35,3 ± 10 mg/dl
7 =	Patienten mit einem Bronchialkarzinom	=	36,2 ± 7 mg/dl

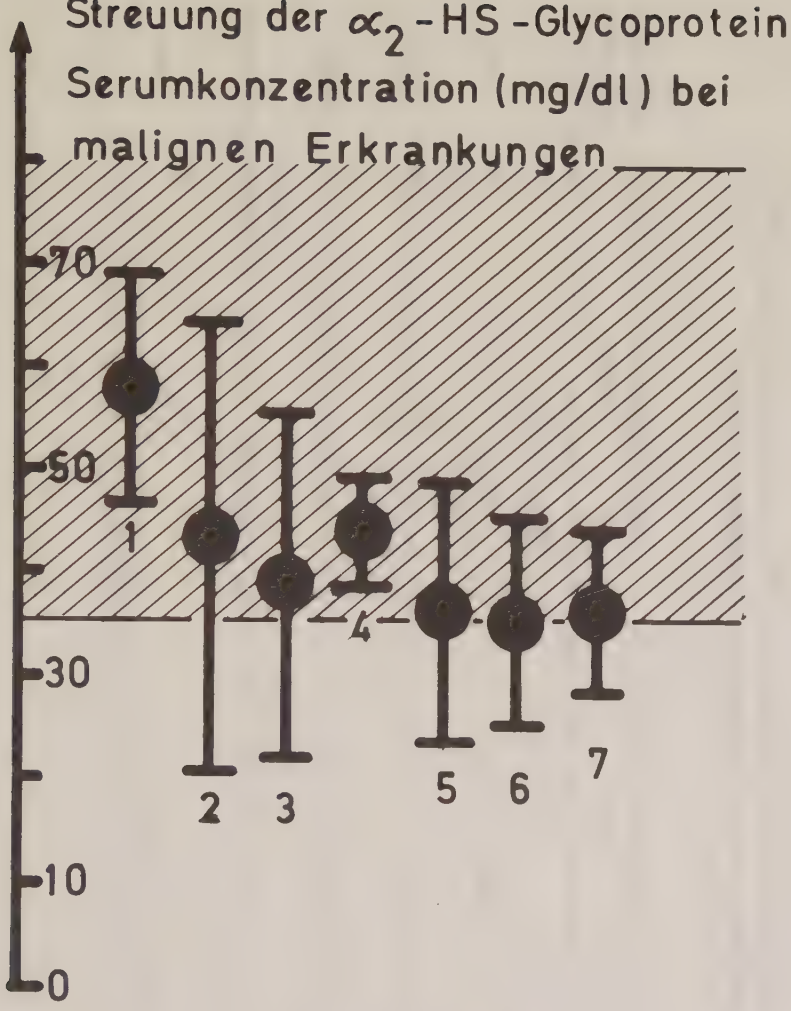

Streuung der α_2-HS-Glycoprotein
Serumkonzentration (mg/dl) bei
malignen Erkrankungen
70
50
30
10
0
1
2
3
4
5
6
7

Tabelle 1: Normmittelwerte und Normbereich ($\bar{X} \pm 2$ s.d.) der Akutphasen-Proteine alpha$_1$-Antitrypsin, alpha$_2$-HS-Glykoprotein und CRP

Protein	Mittelwert $\pm$ s. d. mg/dl	Normbereich ($\bar{X} \pm 2$ s.d.) mg/dl	Zahl der Patienten
alpha$_1$-Antitrypsin	284,8 $\pm$ 51,2	182,4 - 387,2	200
alpha$_2$-HS-Glykoprotein	58,3 $\pm$ 11,3	35,8 - 80,9	200
C-reaktives Protein	0,48 $\pm$ 0,19	0,86	200

Tabelle 2: $alpha_1$-Antitrypsin (mg/dl) bei Normalpersonen und verschiedenen Krankheitszuständen

DIAGNOSE	PATIENTEN (n)	$\bar{x} \pm$ s.d.	STATISTIK
Normalpersonen	200	284,8 ± 51,2	
Dialysepatienten	31	197,2 ± 97,2	N. S.
Patienten mit komp. Niereninsuffizienz	24	369,8 ± 100,8	N. S.
Patienten mit akut bzw. chronisch entzündl. Prozeß	22	436,7 ± 155,6	N. S.
Patienten mit verschiedenen malignen Erkrankungen	38	380,7 ± 131,9	N. S.

Tabelle 3: alpha$_2$-HS-Glykoprotein (mg/dl) bei Normalpersonen und verschiedenen Krankheitszuständen

DIAGNOSE	PATIENTEN (n)	$\bar{x} \pm$ s.d.	STATISTIK
Normalpersonen	200	58,3 ± 11,3	
Dialysepatienten	31	47,4 ± 19,9	N. S.
Patienten mit komp. Niereninsuffizienz	24	49,6 ± 22,0	N. S.
Patienten mit akut bzw. chronisch entzündl. Prozeß	22	47,5 ± 16,0	N. S.
Patienten mit verschiedenen malignen Erkrankungen	38	40,3 ± 16,6	N. S.

Tabelle 4: C-reaktives Protein (mg/dl) bei Normalpersonen und verschiedenen Krankheitszuständen

DIAGNOSE	PATIENTEN (n)	$\bar{X} \pm s.d.$	STATISTIK
Normalpersonen	200	0,46 ± 0,17	
Dialysepatienten	31	1,7 ± 3,7	N. S.
Patienten mit komp. Niereninsuffizienz	24	5,6 ± 5,9	N. S.
Patienten mit akut bzw. chronisch entzündl. Prozeß	22	7,6 ± 6,3	N. S.
Patienten mit verschiedenen malignen Erkrankungen	38	4,8 ± 6,0	N. S.

Tabelle 5: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit in mm/1.-Std. bei Normalpersonen und verschiedenen Krankheitszuständen

DIAGNOSE	PATIENTEN (n)	$\bar{X} \pm$ s.d.	STATISTIK
Normalpersonen	50	weibl. 20 männl. 10	
Dialysepatienten	31	41,8 ± 24,4	N. S.
Patienten mit komp. Niereninsuffizienz	24	49,2 ± 30,4	N. S.
Patienten mit akut bzw. chronisch entzündl. Prozeß	22	60,6 ± 32,2	N. S.
Patienten mit verschiedenen malignen Erkrankungen	38	58,8 ± 35,1	N. S.

Tabelle 6: Typische Konstellation bei 11 Karcinom-Patienten, BSG hoch, alpha$_1$-Antitrypsin erhöht, alpha$_2$-HS-Glykoprotein erniedrigt, CRP erhöht

DIAGNOSE	BSG mm/Std.	A_1-A	A_2-HS mg/dl	CRP
scir. Magenca.	7/ 14	382	15	5,4
Lymphosarkom	42/ 82	629	15	9,8
CLL	90/130	572	24	6,3
Zust. nach Prostata-Ca.	70/120	556	21	1,1
Prostata-Npl (T_2)	117/133	487	21	15,0
Prostata-Ca. ($T_4N_xM_o$)	75/115	556	36	1,3
Blasen-Ca. mit Lymphangiosis	62/71	696	36	4,6
Ovarial-Ca.	87/120	430	21	8,0
Colon-Ca. mit Lebermetastasen	70/110	497	30	13,7
Hypernephroides Nieren-Ca.	50/ 97	365	36	11,5
Gynäkolog. Tumor (inoperabel)	70/142	557	24	28,0

Tabelle 7: Darstellung der Konzentrationsverteilung von alpha$_1$-Antitrypsin (A_1-A), alpha$_2$-HS-Glykoprotein (A_2-HS) und C-reaktiven Protein (CRP) bei verschiedenen malignen Erkrankungen

Anzahl der Patienten	A_1-A			A_2-HS			CRP	
	erniedrigt	normal	hoch	erniedrigt	normal	hoch	(-)	(+)
42	0	22	20	18	24	0	16	26
%	0	52	48	43	57	0	38	62

7.0 LITERATURVERZEICHNIS

1) AIGNER, A., GABEL, F.: Alpha$_1$-Antitrypsin bei chronischem Lungenemphysem.
Wien. klin. Wschr. 82, (1970) 378

2) ALLISON, A. C.: Strukture and funktion of plasma proteins.
Plenum Press, London and New-York
Vol. I, (1974) p. 73 ff.

3) BECKER, W.: Bestimmung von Antiseratitern mit Hilfe der einfachen radialen Immundiffusion.
Immunochemistry 6, (1969) 539

4) BECKER, W., RAPP, W., SCHWICK, H. G., STÖRIKO, K.: Methoden zur Quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräcipitation.
Z. klin. Chemie 6, (1968) 113-122

5) BECKER, W., SCHWICK, H. G., STÖRIKO, K.: Immunologic determination of protein found in low concentration in human serum.
Clin. chem. 15, (1969) 649

6) BÖTTIGER, L. E., SVEDBERG, C. A.: Normal erythrocyte sedimentation rate and age
Brit. med. J. 2, (1967) 85

7) MAERKI, H. H.: Wissenschaftliche Tabellen Geigy
Teilband Hämatologie u. Humangenetik
Ciba Geigy AG, Basel, 1979, p. 144 ff.

8) COOPER, E. H.: Plasmaproteinprofile bei Krebserkrankungen.
Laboratoriumsblätter 30, (1980) 1-14

9) DACIE, J. V., LEWIS, S. M.: Practical Haematology
Churchill Livingstom, Edinburgh, London,
New-York, (1975), p. 580-582

10) FASOLD, H.: Die Struktur der Proteine
Verlag Chemie (1973)

11) GAY, S., GEILER, G.: Neue Aspekte zur Bedeutung des C-reaktiven Proteins.
Zschr. inn. Med. 26, (1971) 217

12) GÖTZ, H.: Immunologische Plasmaproteindiagnostik
De-Gruyter-Verlag, Berlin-New-York,
(1973), 146

13) GROB, P. J.: $Alpha_1$-Antitrypsin.
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 38,(1976), 95

14) HEDLUND, P.: Clinical and experimental studies on C-reactive protein (acute phase protein)
Acta. Med. Scand., Suppl. 361, (1961) 71

15) HITZIG, W. H.: Plasmaproteine
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg,
New-York (1977)

16) JEPPSSON, J. O.: $Alpha_1$-Antitrypsin: Klinische und chemische Aspekte.
Laboratoriumsblätter 28, (1978) 45-53

17) KAWAI, T.: Clinical aspects of the plasmaproteins. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, New-York (1974)

18) MANCINI, G. A., CARBONARA, O., HEREMANS, J. F.: Immunochemical quantitations of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 2, (1965) 234

19) OTT, V. R., SCHMIDT, K.: Die quantitative Bestimmung des C-reaktiven Proteins in der rheumatologischen Aktivitätsdiagnostik Z. Rheumaforsch. 31, (1972) 82

20) PUTNAM, F. W.: The Plasma Proteins. Academic Press, New-York-San Francisco Vol I, (1977) p. 74 ff.

21) RUHENSTROTH-BAUER, G.: Mechanismus und Bedeutung der beschleunigten Erythrocytensenkung Klinische Wochenschrift 44, (1966) 533-538

22) SCHEIFFARTH, F. M., PEREZ-MIRANDA, M., GÖTZ, H.: Nachweis des C-reaktiven Proteins in normalen Seren. Blut 20, (1970) 296

23) SNYDER, S., ASHWELL, G.: Quantitation of specific serum glycoproteins in malignancy. Clin. chim. Acta 34, (1971) 449-455

24) THOMAS, L.: Labor und Diagnose Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg/Lahn (1978) 505-507

25) STREULI, R., GROB, P. J.: Die diagnostische Bedeutung des alpha$_1$-Antitrypsins.
Dtsch. med. Wschr. 102, (1977) 398-400

26) SCHERER, R., MORARESCU, G., RUHENSTROTH-BAUER, G.: Die spezifische Wirkung der Plasmaproteine bei der Blutkörperchensenkung.
Klin. Wschr. 53, (1975) 265

27) WERNER, M., COHEN, G.: Changes in serum proteins in the immediate postoperative period.
Clin. Sci. 36, (1969) 173

28) WILLIAMS, W. J., BEUTLER, E., ERSLER, A. J., WAYNE-RUNDES, R.: Hematology
Mc Graw-Hill Book Company, A Blakiston Publication, New-York, Düsseldorf, Paris (1977) p. 52

Besonderen Dank schulde ich Herrn Privatdozent Dr. med. J. Kult für die Überlassung des Themas, seine stete unermündliche Hilfe in sachlichen Fragen und seine Bemühungen um den Fortgang der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. K. Kochsiek, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Lebenslauf

Am 25. Januar 1950 wurde ich als Sohn des Verw.-Angestellten Wilhelm Breunig und dessen Ehefrau Käthe, geb. Behringer, in Würzburg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Wenkheim und des Gymnasiums in Walldürn, legte ich dort im Juni 1970 das Abitur ab. Anschließend absolvierte ich meinen allgemeinen Grundwehrdienst.

Im Wintersemester 1973/74 begann ich das Studium der Medizin an der Technischen Hochschule in Aachen und zum Wintersemester 1974/75 setzte ich mein Studium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg fort.

Den klinischen Abschnitt meines Studiums schloß ich ebenfalls in Würzburg, am 24. 10. 1979 mit dem III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Seit dem 16. 11. 1979 bin ich als Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik im Caritaskrankenhaus Bad Mergentheim tätig.

Edgar Breunig